

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE PERIODONCIA E IMPLANTOLOGÍA



Comparación entre una membrana de polietilenglicol y una membrana de colágeno para el tratamiento de defectos de dehiscencia ósea en implantes a nivel del hueso. Ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado.

Trabajo de Investigación

Margaretha . A. Zurlohe

Director: Dr. Mariano Alonso Sanz

Madrid, 2013

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Mariano Alonso Sanz, por ser mi tutor y profesor y por compartir sus amplios conocimientos y experiencias. Agradecerle su dedicación a los alumnos y por su capacidad de exigencia que permita que superemos nuestros metas.

A Ignacio Sanz Sánchez por su paciencia, disponibilidad, y ayuda de forma desinteresada. Ha sido un profesor, compañero y amigo.

A todos los profesores del master que hayan hecho que cada día sea un reto y un aprendizaje diario. Gracias por compartir vuestros conocimientos con nosotros.

A mis compañeros de master. Por su apoyo incondicional, sin ellos no habría sido igual. Más que compañeros, han sido amigos.

A mis amigos por su comprensión, paciencia y apoyo durante esta época de mi vida.

A mis padres por todo el soporte y cariño que me han brindado, por creer y confiar en mí siempre, apoyándose en todas las decisiones que he tomado.

ÍNDICE

I.	<u>ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN</u>	07
II.	<u>HIPÓTESIS DE TRABAJO. OBJETIVOS</u>	14
III.	<u>MATERIAL Y MÉTODO</u>	16
	III.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	17
	<ul style="list-style-type: none"> • Duración del estudio • Aleatorización y enmascaramiento • Cálculo del tamaño muestral 	
	III.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	18
	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios de inclusión • Criterios de inclusión en la intervención quirúrgica • Criterios de inclusión sistémicas • Criterios de exclusión locales 	
	III.3. PRODUCTO(S) DE LA INVESTIGACIÓN	22
	<ul style="list-style-type: none"> • Descripción general del producto investigado • Producto estandar (Control) • Implantes dentales • Material de relleno 	

III.4. VARIABLES Y MEDICIONES	24
<ul style="list-style-type: none"> • Variable principal • Variables secundarias • Mediciones clínicas 	
III.5. SECUENCIA DEL ESTUDIO	30
III.5.1) Pretratamiento	30
III.5.2) Tratamiento quirúrgico y mediciones intraquirúrgicas	30
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluaciones previas a la cirugía • Colocación del implante • Procedimiento de regeneración ósea guiada • Tratamiento post-operatorio 	
III.5.3) Procedimiento quirúrgico de reentrada a 6 meses	33
III.5.4) Carga del implante (Visita 8)	34
III.5.5) Seguimiento	34
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de los acontecimientos adversos • Finalización /abandono de un individuo • Desviaciones del protocolo 	
III.6. ANÁLISIS DE DATOS	37

IV.	<u>RESULTADOS</u>	38
IV.1.	POBLACIÓN DE ESTUDIO	39
	• Datos demográficos de la población	
IV.2.	MEDICIONES CLÍNICAS	41
	• Control de placa	
	• Inflamación gingival	
IV.3.	MEDIDAS INTRAQUIRÚRGICAS	44
	• Colocación del implante	
	• Defecto óseo	
IV.4.	VALORACIÓN DE LOS TEJIDOS BLANDOS	48
	• Encía queratinizada	
IV.5.	CICATRIZACIÓN DE LOS TEJIDOS BLANDOS	50
	• Acontecimientos adversos	
IV.6.	RESULTADOS CLÍNICOS DE 1 AÑO DE SEGUIMIENTO TRAS LA CARGA DEL IMPLANTE DEL ESTUDIO	51
V.	<u>DISCUSIÓN</u>	52
VI.	<u>CONCLUSIÓN</u>	59
VII.	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	61

I. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Existe una continua evolución en la terapéutica de los implantes de titanio que trata de mejorar los resultados clínico y la predictibilidad⁹ a largo plazo de estos procedimientos. Sin embargo, en numerosas ocasiones, la disponibilidad ósea se ve comprometida, por lo que los procedimientos de aumento de hueso previo o simultáneo a la colocación de los implantes son necesarios. Por lo tanto, la regeneración ósea guiada (ROG) ha resultado fundamental para optimizar la implantología (Buser y col. 1994).

El **principio de la Regeneración Tisular Guiada (RTG)**, ha sido desarrollado sobre la base de diversos estudios experimentales en la regeneración periodontal en animales. Un estudio clásico representativo de este fenómeno es el de Gottlow y colaboradores en 1984 realizado en monos. Después de seccionar las raíces de las coronas y de crear defectos en el hueso alrededor de las mismas, se colocaron membranas de barrera y tanto las raíces como las membranas fueron sumergidas por los tejidos blandos. Tras un periodo de cicatrización de 3 meses se tomaron biopsias y se observó histológicamente que la barrera impidió que el tejido conjuntivo y el epitelio entraran en contacto con la raíz. Donde la membrana mantuvo su rigidez y espacio entre ella y la superficie radicular, se había formado un nuevo hueso en cantidad considerable mientras que apenas hubo tejido óseo neoformado en zonas donde la membrana se había colapsado. Esta observación sugirió que el principio de regeneración tisular guiada en regeneración periodontal podría aplicarse con éxito en la regeneración ósea, basado en la idea de mantener un espacio mediante utilización de una barrera y permitir la proliferación de las estirpes celulares con capacidad de formar hueso. Cinco años más tarde otros pioneros en la regeneración ósea guiada (ROG), en 1989 Dahlin y colaboradores aplicaron el principio de la RTG para la ROG en un estudio experimental en ratas. Crearon quirúrgicamente defectos de 5mm de diámetro en los dos lados de la mandíbula y observaron que la membrana que cubría el defecto permitió el crecimiento exclusivo de tejido óseo en su interior, a la vez que impedía la proliferación hacía el interior de células del tejido fibroso circundante. En conclusión, una membrana colocada mediante un procedimiento quirúrgico, produjo una

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

inhibición por contacto del crecimiento de los tejidos blandos, permitiendo la proliferación de las células formadoras de hueso (Karring y col. 1997)

Para que un material sirva como membrana barrera, tiene que tener las siguientes propiedades (Hardwick y col. 1995; Kay y col. 1997) :

- Exclusión celular de tejidos y células no deseadas como por ejemplo la rápida proliferación de tejido conectivo y de células epiteliales.
- Creación y mantenimiento de espacio.
- Protección del coágulo sanguíneo subyacente.
- Estabilización de la herida.
- Biocompatibilidad con el huésped.
- Integración tisular con el tejido circundante.
- Facilidad de manipulación clínica.

En los últimos dos décadas numerosos estudios preclínicos y clínicos han sido publicados utilizando diversos tipos de membranas (Dahlin y col. 1988; Hämmerle y col. 1992; Buser y col. 1994; Jung y col. 2012).

El éxito inicial de la regeneración ósea se obtuvo mediante la utilización de la membrana no reabsorbible de politetrafluoroetileno expandido (PTFE). Se consideró el material de referencia en la regeneración ósea guiada (Davarpanah y col. 1991; Nevins y Mellonig 1992) y también el material mejor documentado en regeneración tisular guiada en defectos de tipo periodontal (Becker y Becker, 1994, Karring y col.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

2000). No obstante, el uso de esta membrana conllevaba algunos inconvenientes, principalmente la necesidad de una segunda cirugía para su remoción y una elevada tasa de complicaciones tisulares debido a la exposición de la membrana al medio oral y posterior infección (Simion y col. 1994; Machtei y col. 2001; Bunjaratvej y col. 2001). Debido a estos inconvenientes se vio la necesidad de desarrollar una membrana reabsorbible con resultados clínicos equivalentes o incluso mejores.

Hoy en día disponemos en el mercado de diversas membranas de origen y composición natural como el colágeno (*Bio Guide®*) o de origen sintético como el Acido poliláctico (AP) (*Gore resolutXT®*) y Acido poliglicólico (PGA) (*Gore Adapt®*). Para compensar la falta de rigidez y la facilidad de colapso que posee una membrana reabsorbible, se combinan con un sustituto de hueso subyacente con propiedades osteoconductoras y de soporte a la membrana, mejorando los resultados de ganancia de hueso (Hämmerle & Lang 2001; Zitzmann y col. 2001; Strietzel y col. 2006). La literatura nos muestra como las membranas reabsorbibles son tan efectivas como las no reabsorbibles, por lo que su uso está desplazando a estas últimas (Chiapasco y col. 2009).

Pese a los buenos resultados de la membrana reabsorbible, se han encontrado algunas limitaciones:

- La necesidad de un material de relleno por falta de rigidez para poder mantener la estabilidad y forma de la membrana (Strietzel y col. 2006).
- El tiempo de reabsorción de la membrana no está controlado con precisión y con ello la función de barrera (Von Arx y col. 2001).
- Durante el proceso de degradación de ciertas membranas sintéticas se liberan enzimas que pueden interferir en la cicatrización de los tejidos blandos y duros.
- Las membranas de origen animal como el colágeno, pueden inferir un

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

riesgo de reacciones inmunogénicas y de transmisión de patógenos de origen animal (Schwarzmann y col. 2000).

- La mayoría de las membranas comercializadas vienen en formas prefabricadas y necesitan ser adaptados al tamaño del defecto, aumentando el tiempo de manejo clínico.

Con el fin de solventar estas dificultades se están desarrollando nuevas membranas, entre las que está una membrana de origen sintético de polietilenglicol (PEG).

Straumann® MembraGel es una membrana reabsorbible sintética. Está compuesta por dos moléculas multifuncionales de polietilenglicol (PEG) que tras mezclarse se aplica de forma líquida in situ y tras 90 segundos se convierte en un hidrogel por una reacción de reticulación. Un estudio realizado en animales ha investigado su mecanismo de degradación y ha mostrado una degradación por completo a los 4-6 meses mediante un proceso de hidrólisis (Wechsler y col. 2008).

En otras disciplinas médicas, como por ejemplo en cirugía laparoscópica (Mettler y col. 2004), el material PEG mostró ser seguro, bien tolerado y sin efectos adversos atribuidos al material. También se está investigando como sistema de matriz liberadora de moléculas bioactivas (Lutolf y col 2003, Jung y col. 2003) y como barrera para regeneración ósea guiada en implantología (Jung y col. 2006).

En la implantología, la eficacia de esta membrana de polietilenglicol se demostró mediante un estudio comparativo aleatorizado usando como estándar la membrana de colágeno (Bio-Gide®, Gestlich, Wollhusen). Treinta y seis pacientes se incluyeron en el estudio y ambos materiales a comparar se colocaron alrededor de implantes de titanio Straumann® SLA. En todas las localizaciones se apreció tejido duro vascularizado, siendo el hueso regenerado similar al hueso nativo circundante. El relleno vertical medio después de 6 meses fue de $5.63 \pm 1.84\text{mm}$ en las localizaciones experimentales y de $4.25 \pm 1.16\text{mm}$ en las localizaciones de control y el relleno

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

medio del defecto era del 96.4% y de 94.9% respectivamente. Con la membrana de PEG se observó un mayor número de complicaciones en los tejidos blandos (por ejemplo, la cicatrización retardada o incompleta), pero todas las ubicaciones se recuperaron sin problemas. La membrana hidrogel PEG resultó igual de eficaz que la membrana de colágeno estandar para el tratamiento de los defectos de dehiscencia ósea alrededor de los implantes dentales siendo más sencilla su manipulación clínica y reduciéndose el tiempo de preparación extraoral e intraoral (Jung y col. 2009).

Con el fin de que este producto sea lanzado al mercado por la casa comercial, se ha desarrollado un estudio multicéntrico con la participación de un mayor número de pacientes y con distintos cirujanos, que valore la validez externa de los resultados del estudio de Jung y colaboradores en 2009.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO. OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVO

- **OBJETIVO:**

El objetivo principal de este estudio fue comparar los resultados clínicos en la regeneración ósea guiada de dehiscencias óseas simultáneas a la colocación de implantes entre una membrana de polietilenglicol y otra de colágeno reabsorbibles. La variable respuesta principal fue el relleno óseo vertical relativo obtenido a los 6 meses del tratamiento regenerativo.

- **HIPÓTESIS NULA:**

La utilización de la membrana de polietilenglicol en regeneración ósea guiada para tratar dehiscencias en implantes no resultará en un mayor relleno óseo vertical relativo que la membrana de colágeno.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio multicéntrico en el que participaron un total de 10 centros clínicos de 7 países diferentes (Suiza, Alemania, Bélgica, Italia, Suecia, Hungría y España) con un diseño de ensayo clínico comparativo, aleatorizado y controlado.

- **Duración del estudio**

La duración del estudio fue de 3 años. Durante este tiempo se realizó el control a largo plazo de los resultados de la regeneración y de la terapia con implantes dentales funcionales en periodos de 18, 30 y 42 meses tras la intervención quirúrgica y en periodos de 12, 24, 36 meses después de la carga.

- **Aleatorización y enmascaramiento**

Un estadístico independiente generó una lista de asignación aleatoria basada en un tratamiento de ROG por paciente para un total de 118 localizaciones quirúrgicas. Se generaron también listas posteriores de asignación aleatoria de pacientes para descartar a los pacientes que resultaron no aptos para el estudio durante la intervención quirúrgica. Los pacientes se incorporaron consecutivamente. La lista maestra de asignación aleatoria la conservó Straumann® AG, Suiza. Los sobres de aleatorización se suministraron al centro y numerados consecutivamente y contenían el tratamiento asignado de acuerdo con la lista de asignación aleatoria.

Los investigadores identificaron a los pacientes aptos para el estudio durante la visita inicial, a los que se les asignaban un número según el orden de incorporación al estudio. El día de la cirugía, durante la intervención quirúrgica y una vez colocado el implante dental, se abría el sobre de aleatorización. Si el paciente no resultaba apto para el tratamiento, el paciente se trataba según el criterio del operador y un nuevo paciente con un nuevo número de aleatorización y nuevo sobre sería incorporado.

MATERIAL Y MÉTODOS

El ensayo clínico se dirigió según los requisitos y principios éticos nacionales establecidos en la declaración de Helsinki. El protocolo y el consentimiento informado fue proporcionado por Straumann® y aprobado por el IRB (Institutional review Board), el IEC (International ethics committee) y el comité ético del país correspondiente.

• Cálculo del tamaño muestral

Un estudio previo, realizado en un centro con el protocolo registrado CR01/04 (Jung y col. 2009), mostró una diferencia en la variación relativa de altura del defecto $\mu T - \mu S$, de -1.5mm con una desviación típica de 8.5mm. Dado un límite de no inferioridad de -0.5mm, un tamaño muestral de 47 por grupo tenía una potencia estadística del 95% en una prueba de t unilateral de dos grupos con $\alpha = 0.025$ para rechazar la hipótesis nula de que el producto experimental era inferior (diferencias medias $\mu T - \mu S$, era de -0.5mm o más negativa) y en favor de la hipótesis alternativa de que el producto experimental no era inferior, suponiendo que las diferencias esperadas de las medias era de cero y la desviación típica común era de 8.5.

Teniendo en cuenta una tasa de abandono, para el análisis según protocolo de aproximadamente el 20%, se necesitaron un tamaño muestral total de 118 pacientes.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Un total de 118 pacientes participaron en este estudio y fueron divididos en 2 grupos de 59 pacientes. Cada centro de investigación requirió entre 8-14 pacientes para evitar efecto del centro. En el estudio se incluyeron ambos sexos con edades comprendidas entre 18 y 30 años y en los que estaba indicada la colocación de al menos un implante dental en el sector posterior de la mandíbula o en el maxilar (posiciones FDI 4-7). También estaba permitido colocar más de un implante, pero solamente una localización era la de interés y era evaluada de acuerdo con los criterios de inclusión y

exclusión. Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían que cumplir con los siguientes criterios de inclusión, tanto en la visita de calibración como en la visita de la intervención quirúrgica:

Criterios de inclusión:

- Los pacientes tenían que firmar voluntariamente el formulario de consentimiento informado antes de realizar cualquier acción relacionada con el estudio.
- Tanto hombres como mujeres, debían tener 18 años de edad como mínimo y 80 como máximo.
- Debían presentar ausencia de al menos un diente en la región posterior mandibular o maxilar (posiciones FDI 4-7), que requería uno o más implantes dentales.
- Pacientes parcialmente edéntulos y pacientes que necesitaban prótesis implantosoportadas.
- El diente correspondiente al lugar del implante debía estar extraído o perdido al menos 6 semanas antes de la fecha de colocación del implante.
- El índice de sangrado al sondaje de toda la boca (IST) y el índice de placa total de boca completa (IPT) debían ser ambos $\leq 25\%$.
- Los pacientes debían estar comprometidos con el estudio.

Criterios de inclusión en la intervención quirúrgica:

- Obtención de estabilidad primaria al colocar el implante mediante medición

manual.

- El defecto de dehiscencia debía poseer una dimensión vertical igual o superior a 3 milímetros, medida después de la colocación del implante.

Si el paciente durante la intervención quirúrgica no era considerado candidato para el estudio, se le proporcionaba otra opción terapéutica según el criterio del operador.

El paciente era excluido si cumplía alguno de los siguientes criterios:

Criterios de exclusión sistémicos

- Presencia de enfermedades que requiriesen uso continuado de antibióticos o profilaxis previa a la cirugía.
- Enfermedades sistémicas graves.
- Afecciones que requiriesen el uso prolongado de corticoesteroides.
- Administración intravenosa de bifosfonatos.
- Embarazadas o en periodo de lactancia.
- Minusvalías físicas o mentales que pudieran interferir con la capacidad de realizar una adecuada higiene oral.
- Alcoholismo o toxicomanías crónicas.
- Pacientes inmunodeprimidos.
- Fumadores de más de 10 cigarrillos al día o su equivalente en puros o en

tabaco de mascar.

- Afecciones o circunstancias que, en opinión del investigador, pudieran impedir el cumplimiento de la participación en el estudio o interferir en el análisis de los resultados del estudio, tales como antecedentes de incumplimiento de visitas o falta de fiabilidad.

Criterios de exclusión locales

- Inflamación local, inclusive periodontitis no tratada.
- Necesidad de tratamiento regenerativo adyacente a la localización de interés del estudio.
- Enfermedades de la mucosa oral o lesiones orales.
- Antecedentes de radioterapia local.
- Hábitos de bruxismo o rechinar marcados.
- Infección intraoral persistente.
- Pacientes con una higiene oral inadecuada o no motivados para los cuidados adecuados en casa.
- Tratamiento previo de ROG o RTG en la zona del implante.

PRODUCTO(S) DE LA INVESTIGACIÓN

Descripción general del producto investigado:

Straumann® MembraGel (Institut Straumann AG, Suiza) es una membrana sintética reabsorbible, compuesta por dos moléculas multifuncionales de polietilenglicol (PEG). Se aplica en forma líquida, convirtiéndose en un hidrogel en unos segundos mediante una reacción de reticulación. Los componentes de PEG y los tampones correspondientes son suministrados en cuatro jeringas independientes y se mezclan inmediatamente antes del uso, tal y como se describe en las instrucciones de uso (Fig. 1).

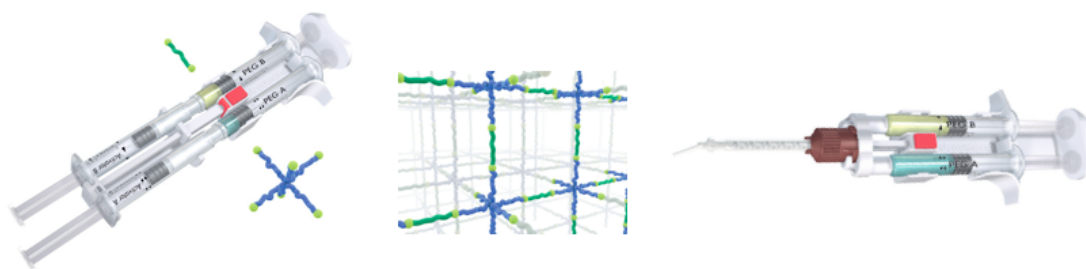


Figura.1 Contenido del kit de la membrana. Cuatro jeringas (PEG A, Buffer A, PEG B, Buffer B), 1 conector para la unión de las jeringas, 1 soporte de émbolo desplazable, 1 mezclador estático de plástico

Producto estandar (Control)

El producto estandar de comparación es una membrana reabsorbible de colágeno (Bio-Gide®, Geistlich, Suiza). Su composición es de colágeno natural de origen porcino y es purificado para evitar reacciones antigénicas. La membrana es elaborada con colágeno tipo I y tipo III sin entrecruzamiento ni tratamientos químicos adicionales. Bio-Gide® posee una estructura de doble capa: la superficie porosa, que queda al lado del hueso y una superficie densa, que queda del lado del tejido blando. Antes de su utilización, la membrana tiene que ser recortada y ajustada al área de

tratar y es aconsejable la utilización de chinchetas para fijar la membranas si no se consigue su estabilidad (Fig. 2).

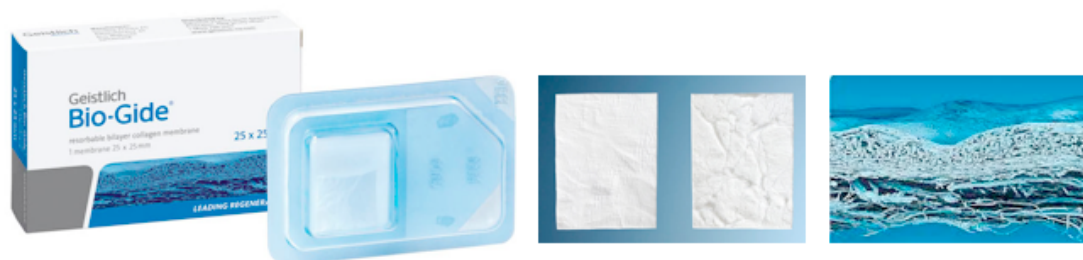


Figura.2 Contenido del kit de la membrana de tamaño prefabricada de colágeno. Estructura de doble capa (porosa-ruogosa, densa-lisa).

Implantes dentales

Los implantes utilizados en la localización de interés para el estudio, fueron implantes Bone Level Straumann® (Institut Straumann AG, Suiza). Los implantes fueron suministrados por el promotor. La elección del tipo y longitud del implante fue efectuada por el investigador, según su criterio y según la rehabilitación prostodóntica prevista. A disposición había longitudes de 8m, 10mm, 12mm, 14mm y diámetros de 3,3mm, y 4.1mm. La colocación de varios implantes estaba permitida, pero solamente una localización era la de interés para el estudio. Si había más de una localización adecuada según los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaba la posición más mesial. Si no existía una localización más mesial, se tomaba la localización que correspondía al número de cuadrante más alto según la numeración de la FDI (Fig. 3).

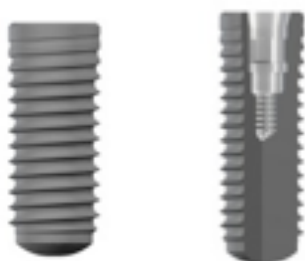


Figura.3 Implantes Bone Level Straumann®

Material de relleno

El material de relleno usado para rellenar el defecto por debajo de las membranas fue Straumann® BoneCeramic (Institut Straumann AG, Suiza). Es un sustituto de hueso de origen sintético. Posee un índice de porosidad del 90% con poros interconectados de diámetro entre 100 y 500 micras. Straumann® BoneCeramic (Institut Straumann AG, Suiza) es una mezcla de hidroxiapatita (HA) y fosfato tricálcico (TCP) sintetizado químicamente como material compuesto para asegurar una distribución homogénea de las dos fases. El elevado grado de porosidad proporciona un espacio máximo para la vascularización, la migración de los osteoblastos y la aposición de hueso (Fig. 4).

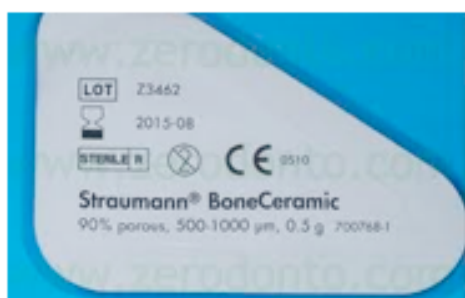


Figura.4 Contenido del kit de la membrana de tamaño prefabricada de colágeno. Estructura de doble capa (porosa-ruogosa, densa-lisa).

VARIABLES Y MEDICIONES

Variable principal

La variable respuesta principal era la ganancia ósea vertical obtenida tras 6 meses del tratamiento regenerativo en dehiscencias simultáneas a la colocación de implantes. La comparación entre las dos membranas con respecto a la ganancia ósea vertical y la reducción de altura del defecto se midió el día de la cirugía y en la cirugía de

MATERIAL Y MÉTODOS

reentrada realizada a los 6 meses. Se midió la distancia entre el hombro del implante (por debajo de la zona en ángulo) y el primer contacto hueso-implante en el punto medio vestibular con una sonda manual periodontal North Carolina, en la marca de 0.5mm mas próxima (Fig. 5).

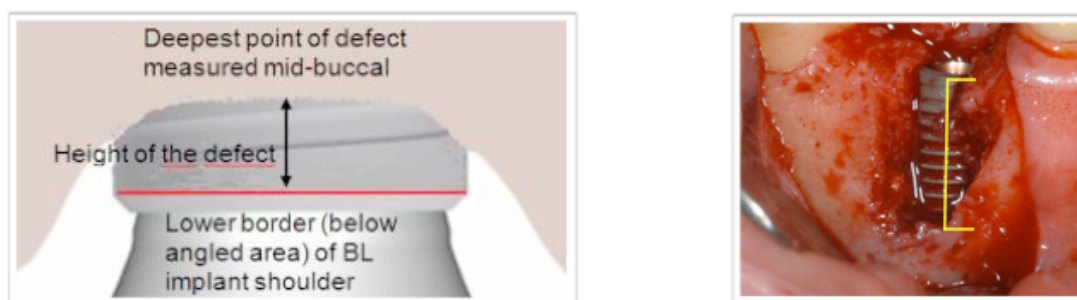


Figura.5 Medición de la altura vertical del defecto óseo. Distancia entre el hombro del implante, por debajo de la zona en ángulo, y el primer contacto hueso-implante en el punto medio vestibular del implante del estudio.

Variables secundarios

Las variables secundarias se basaron en describir la situación ósea y de tejidos blandos tras la intervención quirúrgica, durante la fase de cicatrización y a lo largo del periodo de seguimiento 18, 30, 42 meses de estudio tras la intervención quirúrgica y 12, 24, 36 meses después de la carga del implante. Durante el estudio, se tomaron radiografías complementarias para detectar los cambios de nivel óseo en mesial y distal al implante. Durante las visitas de seguimiento se valoraron los parámetros clínicos de los tejidos blandos, así como la ejecución de higiene oral por parte del paciente. Además, en cada visita se tomaron fotos intraorales de las localizaciones de interés.

Mediciones Clínicas

- **Profundidad de bolsa al sondaje (PS)**

La medición se realizó mediante una sonda periodontal North Carolina aplicando fuerzas ligeras en 4 localizaciones (vestibular, palatino, distal y mesial) en la localización de interés, así como en los dientes adyacentes a la misma. La profundidad se midió desde el margen gingival hasta el fondo de la bolsa.

- **Índice de placa para toda la boca (IPT)**

Determinado utilizando la siguiente fórmula:

$\% \text{ de superficie totales con placa} = [\text{n}^\circ \text{ de superficies con placa} / \text{n}^\circ \text{ total de superficies}] \times 100$

- **Índice de sangrado para toda la boca (IST)**

Determinado utilizando la siguiente fórmula:

$\% \text{ de superficie totales con sangrado} = [\text{n}^\circ \text{ de superficies con sangrado} / \text{n}^\circ \text{ total de superficies}] \times 100$

- **Índice de placa (IP) tomado en 4 localizaciones según Silness y Løe 1964**

Puntuación 0: ausencia de placa

Puntuación 1: placa detectada tras pasar la sonda por el margen del implante

Puntuación 2: placa detectada a la vista

Puntuación 3: placa en abundancia

- **Índice de sangrado (IS) tomado en 4 localizaciones dicotómicamente**

Si: sangrado

No: ausencia

- **Altura de defecto vertical** (Fig. 5)

Distancia desde el hombro del implante hasta el primer contacto hueso-implante en la zona vestibular con la sonda periodontal marcando el valor 0.5mm más próximo. Se realizó la medición en basal intraquirúrgicamente y 6 meses después en la cirugía de reentrada.

- **Anchura del defecto** (Fig. 6)

La anchura se midió horizontalmente a la altura del hombro del implante (por debajo de la zona en ángulo) en la primera intervención quirúrgica.

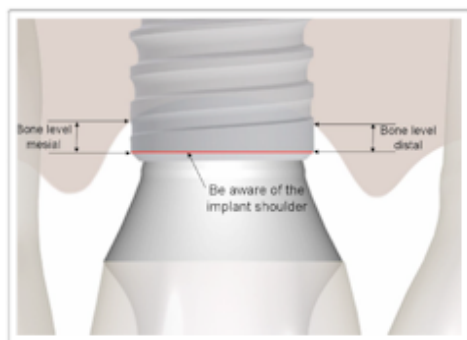


Figura.6 Medición de la anchura vertical del defecto óseo.

- Se registró si el implante se halló **dentro o fuera del proceso alveolar** (Si/No)

- **Movilidad del implante:**

Se midió directamente de forma manual manipulando alrededor del implante. En caso de detectarse movilidad en cualquier momento después de la intervención quirúrgica, el implante sería retirado y tratado de la forma más adecuada para el bienestar del individuo.

- **Cambios de nivel óseo a nivel mesial y distal del implante**

Los cambios en el nivel mesial y distal del hueso crestral se valoró sobre una radiografía periapical tomada en la cirugía, en la carga y a los 18, 30 y 42 meses después de la intervención quirúrgica. Las radiografías se interpretaron

por un único evaluador (Prof. Brägger, Universidad de Berna, Suiza) usando una herramienta de medición calibrada .

- **Recesión de la mucosa periimplantaria**

La distancia entre el margen de la mucosa periimplantaria y el hombro de la corona se midió en 4 localizaciones. Las mediciones se realizaron tras cargar el implante y en las visitas de seguimiento a continuación (7, 18, 30, 42 meses).

- **Mediciones y evaluación del tejido blando**

- Altura de encia queratinizada: medición desde el centro de la cresta en dirección vestibular hacia la unión mucogingival con una sonda periodontal en milímetros (Fig. 7).

- Aspecto físico del tejido blando: se valoró mediante inspección visual la forma, color, biotipo, y aspecto de la superficie.

- Presencia de dehiscencias de tejido blando medido en milímetros.



Figura.7 Medición de la altura de la encia queratinizada tomada desde el centro de la cresta en dirección vestibular.

- **Ejecución de higiene oral por parte del paciente**

- En cada visita, se seleccionó una de las siguientes opciones:
"excelente", "buena", "regular", "mala"

- **Tasa de éxito y de supervivencia de los implantes**

Se consideró un implante como exitoso si se encontraba en su sitio durante toda la fase de seguimiento. La supervivencia del implante se evaluó, en la localización de interés para el estudio, durante las visitas de control a los 18, 30 y 42 meses. Se tomó como referencia el siguiente criterio de éxito (Buser y col. 1992):

- Ausencia de molestia subjetiva persistente como dolor, sensación de cuerpo extraño y/o disestesia.
- Ausencia de infección perimplantaria recurrente con supuración (se consideraba recurrente la infección si se observaba en dos o más visitas de control después del tratamiento con antibióticos sistémicos).
- Ausencia de movilidad del implante a la palpación manual.
- Ausencia de radiolucidez periimplantaria continua en las radiografías.

Todos los implantes dentales que presentaban una pérdida ósea excesiva se trataron de forma más adecuada para el bienestar del individuo.

SECUENCIA DEL ESTUDIO

I) Pretratamiento

En la primera visita (V1), los pacientes potenciales fueron seleccionados. En la valoración inicial se evaluó si el paciente cumplía con los criterios de inclusión y exclusión. Dicha valoración incluía una anamnesis adecuada con un formulario de autoevaluación para el paciente y un cuestionario de salud. Cualquier enfermedad o medicación concomitante y cualquier cambio a lo largo del estudio se documentó en el registro de datos.

Se realizó un odontograma y se pidió una ortopantomografía si el paciente no tenía radiografías recientes de menos de un año. Se anotaron mediciones y parámetros clínicos de la zona de interés y se tomó una foto intraoral complementaria.

Durante esta visita, se informaba a los pacientes sobre el estudio que se iba a realizar, a través de hojas informativas y dichos pacientes firmaban el consentimiento informado y la exención de responsabilidad en caso de embarazo en mujeres.

II) Tratamiento quirúrgico y mediciones intraquirúrgicas

En la segunda visita (V2 /día 0 del estudio) se realizó el tratamiento quirúrgico. La fase quirúrgica consistía en:

- **Evaluaciones previas a la cirugía:**

- Examen de los tejidos blandos:

- Biotipo (Fino/Grueso)

- Aspecto físico (Sano /Inflamado)

MATERIAL Y MÉTODOS

Color (Sano-rosa/ Inflamado-rojo/ Necrótico-blanco)

Salud periodontal (Sano/ Gingivitis/ Periodontitis)

Altura de la encía queratinizada

- Fotografías intraorales

- Administración de profilaxis antibiótica:

Se les administraba una dosis de Amoxicilina de 2g y en caso de alérgicos a la penicilina Azitromicina de 500mg, una hora antes de la cirugía.

• **Colocación del implante:**

El procedimiento quirúrgico, incluyendo la colocación del implante, se llevó a cabo según el manual de protocolo quirúrgico de Straumann®. Tras la colocación del implante, se evaluó lo siguiente:

- La estabilidad primaria de forma manual.

Si el implante de la localización de interés para el estudio carecía de estabilidad primaria, el paciente no pasaba la etapa de aleatorización; y a partir de ese momento quedaba excluido del estudio, y era necesario incorporar a un nuevo paciente.

- La dimensión vertical de la dehiscencia ósea.

El defecto debió medir igual o superior a 3 milímetros en la zona de ROG prevista. Si la altura del defecto era inferior a 3mm, el paciente quedaba excluido y se trataba de acuerdo con las prácticas habituales del centro.

• **Procedimiento de regeneración ósea guiada:**

Tras la colocación de un implante Straumann® Bone level (Institut Straumann AG, Suiza), los defectos óseos se aumentaron con el material de relleno óseo Straumann BoneCeramic® (Institut Straumann AG, Suiza). El defecto no se llenaba en exceso y

MATERIAL Y MÉTODOS

no estaba permitida la adición de hueso autógeno. A continuación se abría el sobre de aleatorización conteniendo el tipo de membrana que iba ser utilizado:

- Ubicación experimental:

El defecto se cubrió con Straumann® MembraGel (Institut Straumann AG, Suiza) según el manual de instrucciones del fabricante. El gel mezclado se aplicó directamente sobre el defecto relleno utilizando la punta dental del mezclador estático en el plazo especificado. La membrana tenía que sobrepasar al menos 2mm las paredes del defecto y en grosor 1mm aproximadamente. No se necesitó fijación, ya que el gel se adhería a los tejidos circundantes. Se tuvo cuidado para no cubrir más de la mitad de la longitud del tapón de cierre del implante.

- Ubicación de control:

Los defectos se cubrieron con Straumann® BoneCeramic (Institut Straumann AG, Suiza) según las instrucciones del fabricante. La membrana se recortó según el tamaño del defecto sobrepasado al menos 2mm las paredes del defecto para permitir un contacto completo con el lecho óseo. La cara densa se colocó de cara al lecho y la superficie lisa hacia el tejido blando. Para mejorar la estabilización de la membrana se podían utilizar chinchetas.

- Cierre de la herida:

El colgajo mucoperióstico se suturó sobre la membrana de forma ajustada (cicatrización sumergida) evitando tensiones mediante suturas de colchonero profundo y suturas simples. Las membranas no cubiertas y cualquier complicación fue registrada como acontecimiento adverso.

• Tratamiento post-operatorio

Una radiografía tras la colocación del implante fue tomada el mismo día de la intervención o en la revisión de remoción de sutura. A todos los pacientes se les administró analgésicos y una cobertura antibiótica durante una semana. A los

MATERIAL Y MÉTODOS

pacientes se les indicó no cepillar la zona tratada y utilizar un colutorio como antiséptico y control de placa con una dosis de 15ml de 0.12% de clorhexidina digluconato durante 30 segundos, dos veces al día durante 2 semanas.

Los pacientes fueron objeto de seguimiento a lo largo del estudio, acudiendo a la clínica:

- 7-10 días post cirugía (Visita 3 / V3)
- 12-14 días post cirugía (Visita 4 / V4)
- 27-33 días post cirugía (Visita 5 / V5)
- 3 meses post cirugía \pm desviación de tiempo razonable (Visita 6 / V6)

Durante estas visitas se realizaron las siguientes evaluaciones y acciones:

- Revisión de la higiene oral del paciente.
- Limpieza profesional de remoción de placa.
- Instrucciones de higiene oral.
- Evaluación de los tejidos blandos (aspecto físico, color, salud, altura de encía queratinizada.
- Fotografías intraorales.
- Movilidad del implante.
- Registro de acontecimientos adversos y medicación concomitante.

III) Procedimiento quirúrgico de re-entrada a 6 meses

A los 6 meses (Visita 7 \pm desviación de tiempo razonable) se evaluó la variable respuesta principal. La reentrada quirúrgica se realizó empleando anestesia local y elevando un colgajo menor a espesor total. Se tomaron fotografías intraquirúrgicas de nuevo, se comprobó la estabilidad del implante y se midió el defecto óseo. La adición de material de relleno óseo se empleó en ese momento si era necesaria con los mismos materiales que en la cirugía inicial. Seguidamente, se colocó un tapón de

cierre adecuado y se adaptó a los tejidos blandos con suturas. Se registraron las mediciones clínicas y los parámetros de evaluación de los tejidos blandos. También se documentó la conducta de higiene oral, la medicación concomitante y demás acontecimientos adversos.

IV) Carga del implante (Visita 8)

Se realizó la carga del implante un mes (\pm desviación de tiempo razonable) posterior a la visita de los 6 meses. Los implantes dentales se rehabilitaron prostodónticamente según los criterios habituales en esa materia. Se documentó carga y tipo de rehabilitación del implante, tanto si era provisional como definitiva. Durante esta visita se realizaron las siguientes evaluaciones:

- Una radiografía periapical después de la carga.
- Registro del tipo de rehabilitación prostodóntica.
- Evaluación del tejido blando.
- La movilidad del implante.
- Recesión de la mucosa periimplantaria.
- Fotografías de la zona del estudio.
- Registro de medicación concomitante y acontecimientos adversos.

V) Seguimiento

Un seguimiento anual tras la primera intervención quirúrgica, se planificó a 18, 30 y 42 meses. Todas las mediciones clínicas y parámetros de evaluación además de fotos intraorales y su radiografía complementaria de la zona de estudio se tomaron.

• Evaluación de los acontecimientos adversos

Se evaluó la gravedad de todo acontecimiento adverso y su relación con el producto implantado y su intensidad, tal como se describe a continuación:

MATERIAL Y MÉTODOS

Un acontecimiento adverso (AA) se definió como cualquier problema médico nuevo o exacerbación de un previo que experimentaba un individuo durante su participación en el estudio, tanto si el investigador lo consideraba relacionado con el producto como si no. Se clasificaron dos tipos de acontecimientos adversos:

i) Grave, aquello que cumpliera alguno de estas situaciones:

- Cuando era mortal, potencialmente mortal, exigía hospitalización, daba lugar a discapacidades persistentes o significativas o a la incapacidad, constituía una anomalía congénita o médicamente significativo.

En caso de ser considerado acontecimiento adverso grave, se iniciaría el tratamiento adecuado según el juicio médico y se decidiría si retirar o no al individuo del estudio.

ii) Previsible, aquello que cumpliera alguno de estas situaciones:

- Riesgos generales asociados a intervenciones de la cirugía dental como por ejemplo la hemorragia, hematoma, dolor e inflamación tras la intervención quirúrgica. Infecciones en tejidos blandos y duros, el retraso de la cicatrización, recesión del tejido blando, reabsorción ósea, daños temporales o permanentes en los nervios del maxilar o la mandíbula, fistulas orosinusales u oronasales y el posible rechazo.

- Fracaso o rotura del implante o de la rehabilitación prostodóntica fijada al mismo.

- Complicaciones que aparecen con carácter general en las intervenciones quirúrgicas con membranas de barrera: dehiscencia de tejidos blandos, hematoma, inflamación dolor e hipersensibilidad.

El acontecimiento adverso podía considerarse leve si el paciente percibiese molestia pero la actividad diaria no se viera trastornada; moderado o intenso si el paciente dejara de realizar su actividades diarias habituales. Los acontecimientos eran

registrados con datos descriptivos y el propio clínico llevaba medidas y procedimientos de seguimiento adicionales en caso de ser necesario.

En el caso de movilidad del implante, si el fracaso daba lugar antes de la visita de los 6 meses, se debía realizar y documentar un seguimiento hasta los 18 meses por motivos de seguridad y cumplimentar un formulario especial. Después de la visita de control de los 18 meses, el paciente sería retirado del estudio y un formulario de terminación del mismo debía firmarse. Si el fracaso del implante tenía lugar después de los 6 meses, el paciente debía acudir a las visitas de control hasta cumplir un año de seguimiento. Al finalizar el estudio el paciente debía firmar un formulario especial de seguridad y a continuación un formulario de terminación del mismo.

- **Finalización / abandono de un individuo**

Cualquier individuo podía abandonar el estudio en cualquier momento sin que ello le supusiera ningún perjuicio; en ese caso, se le ofrecería un tratamiento alternativo para su afección dental. El investigador podía excluir a cualquier individuo del estudio en caso de que no cumpliera con el protocolo, no asistiera de forma regular a las visitas de control o acontecimientos adversos que, en opinión del investigador, pudiese impedir la participación ulterior del individuo en el estudio.

- **Desviaciones del protocolo**

No se permitieron desviaciones de los procedimientos establecidos en el protocolo. Si hubiese alguna desviación, se documentaba y se pondría en contacto con el monitor de estudio (Clinical Research, Institut Straumann AG, Suiza). Los aplazamientos de las fechas de visitas debían anotarse y esas correspondientes desviaciones temporales serían evaluadas y categorizadas retrospectivamente en cuanto a su relevancia clínica junto con el investigador principal (Prof. Dr.R. Jung, Prof. Dr. Ch. Hämmerle, Universidad de Zurich, Suiza).

ANÁLISIS DE DATOS

Todos los datos del estudio multicéntrico se registraron a través de un sistema de registro electrónico de datos proporcionado por el promotor del estudio. El personal de gestión de datos comprobaba que no existieran datos duplicados y se efectuaron comprobaciones de errores programadas por el ordenador. Los datos incompletos o incoherentes se consultaban al investigador. Los análisis estadísticos se analizaron por un experto en estadística utilizando un software de estadística validado.

En este trabajo, se utilizaron únicamente los datos de este centro y han sido analizados de forma independiente por un estadístico.

Se utilizó un software de análisis estadístico (SPSS 19.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) para hacer el análisis en Windows. Para la descripción de la muestra se empleó una estadística descriptiva de las variables cualitativas calculando frecuencias y porcentajes y tablas de contingencia. Además de variables cuantitativas se han proporcionando valores media, desviación estándar, valores mínimo y máximo. El test de Kolmogorov-Smirnov se aplicó a la muestra para determinar si las variables cuantitativas del estudio provenían de una distribución normal (Ferran, 1996). El resultado de distribución fue normal.

Se utilizó un test paramétrico, test de t-de Student para la comparación de dos medias y la igualdad de varianzas se contrastó con el test de Levene. En las tablas de contingencia se analizó la relación entre variables cualitativas usando la prueba de Chi-cuadrado. El significado del efecto del tratamiento sobre la variable dependiente, la altura vertical del defecto óseo, se estimó construyendo un modelo de regresión lineal, usando el procedimiento SAS GLM. Mediante el análisis de la varianza, ANOVA y el análisis de medidas repetidas, se analizó el comportamiento de grupos en distintos momentos del tiempo. Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación del 5%.

IV. RESULTADOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO

En el Master de Periodoncia de la Universidad Complutense de Madrid se seleccionaron 20 pacientes como candidatos para el estudio Straumann MembraGel. Finalmente, 11 pacientes cumplieron con los criterios de selección y fueron incluidos en el estudio. Un total de 5 pacientes fueron aleatorizados al grupo experimental de membrana PEG y 6 pacientes al grupo control de membrana de colágeno.

A lo largo del estudio, en el séptimo mes, un paciente del grupo experimental se excluyó del estudio por que se extrajo el implante de estudio debido al fracaso de tratamiento regenerativo por segunda vez y en consecuencia complicaciones de tejidos duros y blandos. Hasta los 6 meses de estudio, los datos de los 11 pacientes se incluyeron en el análisis de los resultados. Para el seguimiento de un año se analizaron los datos de 10 pacientes (Fig. 8).

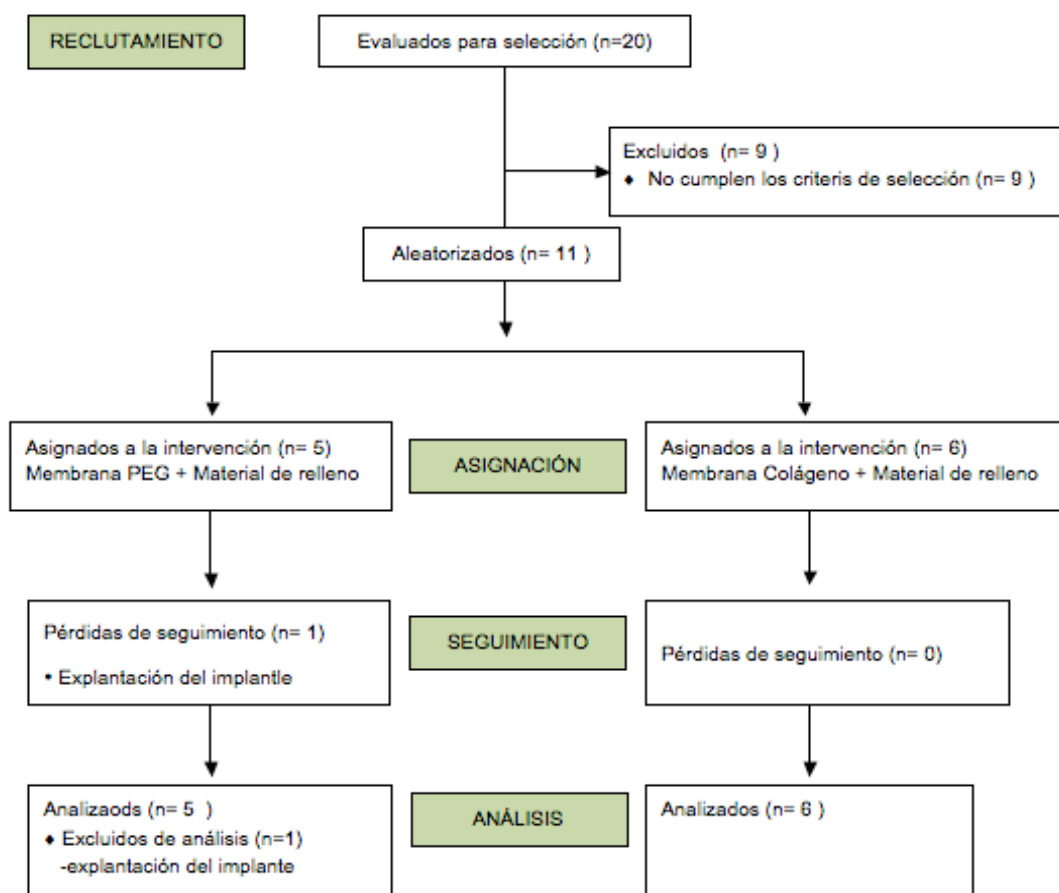


Figura. 8 Diagrama de flujo de Consort 2010 con las fases del ensayo clínico: reclutamiento, asignación, seguimiento, análisis.

• Datos demográficos de la población

La edad media de los pacientes en el grupo control era de 57 años con un rango comprendido entre 50 y 68 años y de 49 años para el grupo experimental con un rango comprendido entre 22 y 64 años. La mayoría de los pacientes eran de origen caucasiano, hubo una distribución homogénea de género y en cada grupo había un paciente que tomaba medicación concomitante indicada para el hipotiroidismo y otro para la próstata. Todos eran no fumadores y tenían un buen estado general de salud. Las razones de pérdida dentaria en las zona de interés variaban siendo algo más frecuente el motivo de caries pero sin alcanzar significancia estadística. Por lo general, la población era homogénea y no había diferencias estadísticamente significativas en las variables cualitativas entre el grupo experimental y control (Tabla. 1).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO						
		Experimental (n=5)		Control (n=6)		p
		n	%	n	%	
GENERO	Mujer	4	80	2	33	0,122
	Hombre	1	20	4	67	
ORIGEN ÉTNICO	Caucasiano	5	100	5	83	0,338
	Hispánico	0	0	1	17	
ENFERMEDADES SISTÉMICAS (Visita 2)	Si	1	20	1	17	0,887
	No	4	80	5	83	
HABITO TABÁQUICO	No fumadores	5	100	6	100	-
RAZÓN DE PÉRDIDA DENTARIA	Caries	2	40	4	40	0,662
	Endodóntico	1	20	0	20	
	Trauma	1	20	1	20	
	Periodontal	1	20	1	20	
	Otro	0	0	0	0	
DISTAL AL IMPLANTE	Diente	3	73	5	83	0,084
	Ausencia	2	27	1	17	
MESIAL AL IMPLANTE	Diente	4	80	6	100	0,251
	Ausencia	1	20	0	0	

Tabla.1 Frecuencias y porcentajes con la descripción de los datos demográficos de la población de estudio. Se realizó la prueba de Chi-cuadrado. * valor de $P < 0.05$.

MEDICIONES CLÍNICAS

Parámetros de higiene oral

• Control de placa

Comparando los grupos al inicio del estudio, la conducta de higiene oral era mejor en el grupo experimental con un índice de placa total de la boca de un $15.20 \pm 7.7\%$ mientras que el grupo control presentaba una media del $20.17 \pm 2.9\%$ (Tabla. 2).

RESULTADOS

Tras la carga del implante y al año de seguimiento la conducta de higiene oral en ambos grupos se consideró buena, manteniendo los niveles de índice de placa inferiores al 25%. Los valores obtenidos al año en el grupo experimental fueron de un $12.75 \pm 13.4\%$ y en el control un $19.3 \pm 8.6\%$ sin diferencias estadísticamente significativas (NDES) entre grupos. El comportamiento de ambos grupos en el tiempo, analizado por separado, fue similar con una ligera reducción pero el cambio tampoco resultó ser estadísticamente significativo comparando los niveles con el valor inicial (Tabla 2).

	Control				Experimental				P
	Media	DS	Max	Min	Media	DS	Max	Min	
IPT (%) INICIAL (V1)	20,17	2,93	23	16	15,20	7,66	24	5	NDES
IPT (%) 18 M (V9)	19,33	8,66	33	10	12,75	13,45	32	3	NDES
Δ IPT (%) (V1-V9)	- 0,83 (NDES)	8,33	10,00	-11,00	-2,45 (NDES)	18,48	27,00	-14,00	NDES

Tabla. 2 Registros de Índice de placa total de la boca (IPT) con valores media, desviación estándar (DS), valores máximos (Max) y mínimos (Min). La prueba t-Student para comparaciones intergrupo y intragrupo y análisis de medidas repetitivas ANOVA para comparaciones de datos intergrupo en el tiempo. No hubo diferencias estadísticamente significativas (NDES) * valor de $P < 0.05$.

• Inflamación gingival

La medición de inflamación gingival mediante el índice de sangrado total de la boca al iniciar el estudio y a lo largo del seguimiento se mantuvo por debajo de los valores del 25% en ambos grupos. Al comenzar el estudio, el índice gingival del grupo experimental era ligeramente menor con respecto al grupo control sin ser

RESULTADOS

estadísticamente significativo. Sin embargo, sí hubo diferencias entre los grupos a lo largo del seguimiento del estudio. Se mostró un incremento en el grupo control desde un $15.67 \pm 11.83\%$ a un $18.17 \pm 9.85\%$ de sangrado tras sondaje mientras que el grupo experimental redujo sus valores de un $10.20 \pm 7.05\%$ a un $7.25 \pm 7.54\%$. Las diferencias no eran estadísticamente significativas (NDES) ni entre grupos ni intragrupo (Tabla. 3).

	Control				Experimental				P
	Media	DS	Max	Min	Media	DS	Max	Min	
IST (%) INICIAL (V1)	15,67	11,83	33	3	10,20	7,05	20	3	NDES
IST (%) 18 M (V9)	18,17	9,85	28	5	7,25	7,54	18	2	NDES
Δ IST (%) (V1-V9)	2,50 (NDES)	13,71	21,00	-19,00	- 2,95 (NDES)	8,81	12,00	-8,00	NDES

Tabla. 3 Registros de Índice de sangrado total de la boca (IST) con valores media, desviación estándar (DS), valores máximos (Max) y mínimos (Min). La prueba t-Student para comparaciones intergrupo y intragrupo y análisis de medidas repetitivas ANOVA para comparaciones de datos intergrupo en el tiempo. Las diferencias no eran estadísticamente significativas (NDES) * valor de $P < 0.05$.

RESULTADOS

A continuación, se muestra una gráfica que ilustra los cambios de higiene oral e inflamación gingival de ambos grupos a lo largo del estudio (Fig. 9).

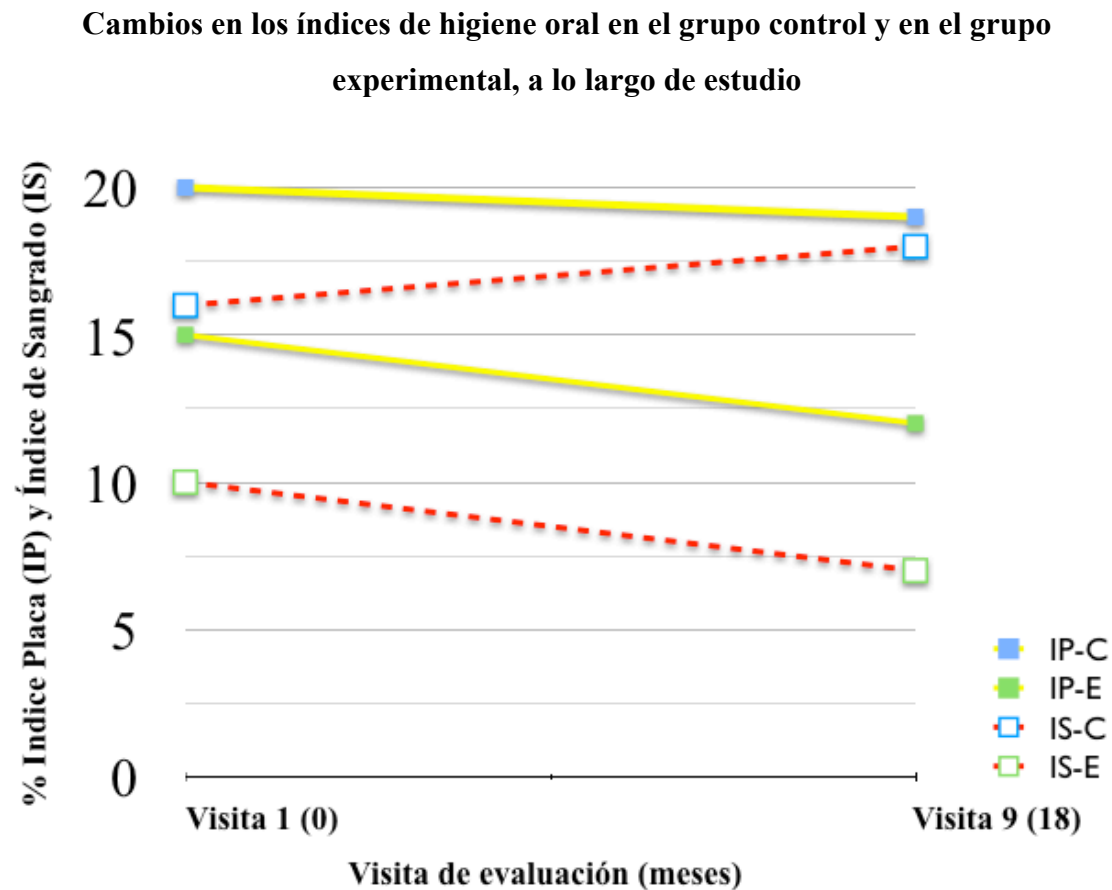


Figura. 9 Gráfica de líneas ilustrando los cambios en Índice de placa de grupo control (IP-C), Índice de placa del grupo experimental (IP-E), Índice de sangrado de grupo control (IS-C) e Índice de sangrado de grupo experimental (IS-E) desde la primera visita (V1) hasta la novena visita (V9) de 18 meses de seguimiento.

MEDICIONES INTRAQUIRÚRGICAS

• Colocación del implante

Un total de 15 implantes se planificaron y se colocaron de los cuales 11 implantes pertenecían al estudio. La mayoría de los implantes de estudio (8/11), se colocaron en la zona premolar. Los 5 implantes de estudio en el grupo experimental se colocaron

RESULTADOS

en la zona premolar mientras que en el grupo control, la mitad fueron colocados en la zona premolar y la otra mitad en zona molar (Fig. 10).

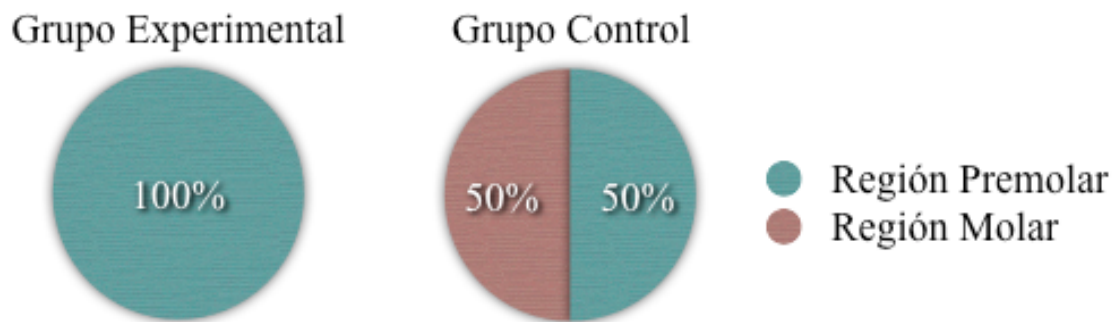


Figura 10. Porcentaje de colocación de implantes del estudio en zona molar y en premolar.

La mayoría de los implantes colocados fueron de 10mm de longitud (8/11) y tras su colocación, se encontraban dentro del proceso alveolar (Tabla. 4). Se obtuvo estabilidad primaria en todos los implantes al igual que cierre primario de los tejidos blandos consiguiendo sumergir todos los implantes del estudio.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA LOCALIZACIÓN DE ESTUDIO						
		Experimental (n=5)		Control (n=6)		P
		n	%	n	%	
COLOCACIÓN IMPLANTE EN ENVOLTORIO ÓSEO	Dentro	4	80	5	83	0,887
	Fuera	1	20	1	17	
LONGITUD DE IMPLANTE	10	4	80	4	67	0,621
	8	1	20	2	33	
	6	0	0	0	0	
AE en V3	Si	3	60	1	17	0,137
	No	2	40	5	83	
MEDICACIÓN CONCOMITANTE AE	Si	3	60	0	0	0.061
	No	2	40	6	100	
DEHISCENCIA T-BLANDO (mm) en V7	2	0	0	2	67	0.082
	3	0	0	1	33	
	4	2	100	0	0	
TRATAMIENTO ADICIONAL DE ROG en V7	Si	4	80	2	33	0,122
	No	1	20	4	67	
IMPLANTE CARGADO en V8	Si	0	0	2	33	0,154
	No	5	100	4	67	

Tabla. 4 Frecuencia y porcentajes: de distribución de longitud de implante, posición de implante con respecto a su envoltorio óseo, Acontecimientos adversos (AE) en la visita de los 15 días de cicatrización (V3), Toma de medicación concomitante por el acontecimiento adverso (AE). Clasificación numérica de tamaño (en milímetros) de dehiscencia de tejido blando y frecuencia registrado en la visita de 6 meses (Visita 7). Frecuencia de tratamiento adicional de regeneración ósea guiada (ROG) en la visita 7. Frecuencia de implante del estudio en estado de carga en la visita de control a los 7 meses (V8) * valor de $P < 0.05$.

• Defecto óseo

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a los valores medios iniciales de altura vertical de los defectos óseos peri-implantarios. La altura media del defecto fue de $4.20 \pm 2.17\text{mm}$ para el grupo experimental y de $4.17 \pm 1.60\text{mm}$ para el grupo control. La medición de anchura del defecto realizado

RESULTADOS

tras la colocación del implante fue de $3.17 \pm 0.76\text{mm}$ para grupo experimental y de $3 \pm 0.55\text{mm}$ para grupo control sin ser la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.58$) (Tabla. 6).

En la cirugía de reentrada a los 6 meses del tratamiento se midió el relleno óseo vertical. Los valores obtenidos en reducción de altura vertical fueron: un $2.17 \pm 1.6\text{mm}$ para el grupo control y un $0.60 \pm 1.14\text{mm}$ para el grupo experimental. En términos de porcentaje de relleno, estos valores correspondían a un 52% de relleno para el grupo control y un 14% de relleno para el grupo experimental. Los resultados no fueron prometedores para ninguna de las membranas pero se obtuvo mayor relleno utilizando la membrana de colágeno. Tanto las diferencias intragrupo como entre grupos no fueron estadísticamente significativas (Tabla. 5).

	Control				Experimental				P
	Media	DS	Max	Min	Media	DS	Max	Min	
ALTURA DV INICIAL (mm) (V2)	4,17	1,60	7	3	4,20	2,17	8	3	NDES
ALTURA DV 6M (mm) (V7)	2,00	0,00	2	2	3,60	2,61	8	2	NDES
Δ ALTURA DV (V2-V7)	-2,17 (NDES)	1,60	-1,00	-5,00	-0,60 (NDES)	1,14	1,00	-2,00	NDES

Tabla. 5 Altura de dimensión vertical (DV) en visita inicial (V2), séptima visita de reentrada quirúrgica a los 6 meses (V7) y reducción del defecto vertical en milímetros (Δ ALTURA DV (V2-V7)). Valores de media, desviación estándar (DS), valores máximos (Max) y mínimos (Min). Comparaciones intergrupo y intragrupo usando la prueba t-Student y análisis de medidas repetitivas ANOVA para la comparación de datos intergrupo en el tiempo. * valor de $P < 0.05$.

RESULTADOS

Mediciones de Anchura de defecto

GRUPO	N	MEDIA	DS	P
Control	6	3,17	0,753	0,579
Experimental	5	3,40	0,548	

Tabla. 6 Medición de anchura del defecto tratado en la segunda visita, día de la intervención regenerativa. Valores de Media, desviación estándar (DS). * valor de $P < 0.05$.

Como consecuencia de los resultados obtenidos en reducción de defecto vertical, la mitad de los implantes del grupo control y 3 de los 5 implantes de grupo experimental, necesitaron un tratamiento adicional de regeneración ósea guiada (Tabla. 4). Estos implantes se trataron con el material estándar de membrana de colágeno y material de relleno de sustituto óseo.

VALORACIÓN DE LOS TEJIDOS BLANDOS

La mayoría de los pacientes del grupo experimental presentaban un biotipo fino (4/5) mientras que en los sujetos del grupo control había una distribución equitativa de biotipo fino y grueso.

• Encía queratinizada

Al inicio del estudio la media de grosor de encía queratinizada era similar entre los grupos con mediciones de $3.80 \pm 1.48\text{mm}$ para los sujetos de grupo experimental y de $4.0 \pm 1.10\text{mm}$ para los de grupo control (Tabla. 7). Un paciente de cada grupo se excluyó del análisis debido a la falta de datos tomados en las visitas 5 y 6 que correspondieron al mes y 3 meses de seguimiento. La altura de encía queratinizada osciló durante los periodos de cicatrización (Fig. 11). Mostró una disminución significativa en altura a las dos semanas de la primera cirugía con posterior incremento a los 3 meses. Para el grupo control, la cantidad de encía queratinizada siguió aumentando hasta los 6 meses cuando se realizó la reentrada mientras que el grupo experimental tuvo lugar una ligera reducción (Fig. 11). En cambio, al año de seguimiento, la cantidad de encía queratinizada incrementó para el grupo

RESULTADOS

experimental con un valor medio de $3.25 \pm 1.26\text{mm}$ mientras que el grupo control disminuyó considerablemente con un valor medio de $1.83 \pm 0.75\text{mm}$ (Tabla. 7) siendo la única diferencia entre grupos estadísticamente significativa. En resumen, ambos grupos perdieron encía queratinizada tras el tratamiento regenerativo siendo algo mayor la pérdida: $-2.17 \pm 0.75\text{mm}$ para el grupo control y $-0.55 \pm 1.15\text{mm}$ para el grupo experimental.

Altura de encía queratinizada en milímetros

	Control				Experimental				P
	Media	DS	Max	Min	Media	DS	Max	Min	
ALTURA EQ INICIAL (mm) (V1)	4,00	1,10	6	3	3,80	1,48	6	2	NDES
ALTURA EQ 18M (mm)(V9)	1,83	0,75	3	1	3,25	1,26	5	2	DES
Δ ALTURA EQ (mm) (V9-V1) (NDES)	-2,17	0,75	-1,00	-3,00	-0,55 (NDES)	1,15	1,00	-1,00	DES

Tabla. 7 Mediciones de la altura de encía queratinizada (EQ) en milímetros, al inicio del estudio, al año de seguimiento y la diferencia entre las dos mediciones (Δ ALTURA EQ (V9-V1) Valores de media, desviación estándar (DS), valores máximos (Max) y mínimos (Min). Comparaciones intergrupo intragrupo usando la prueba t-Student y análisis de medidas repetitivas ANOVA para la comparación de datos intergrupo en el tiempo. * valor de $P < 0.05$ (DES)

RESULTADOS

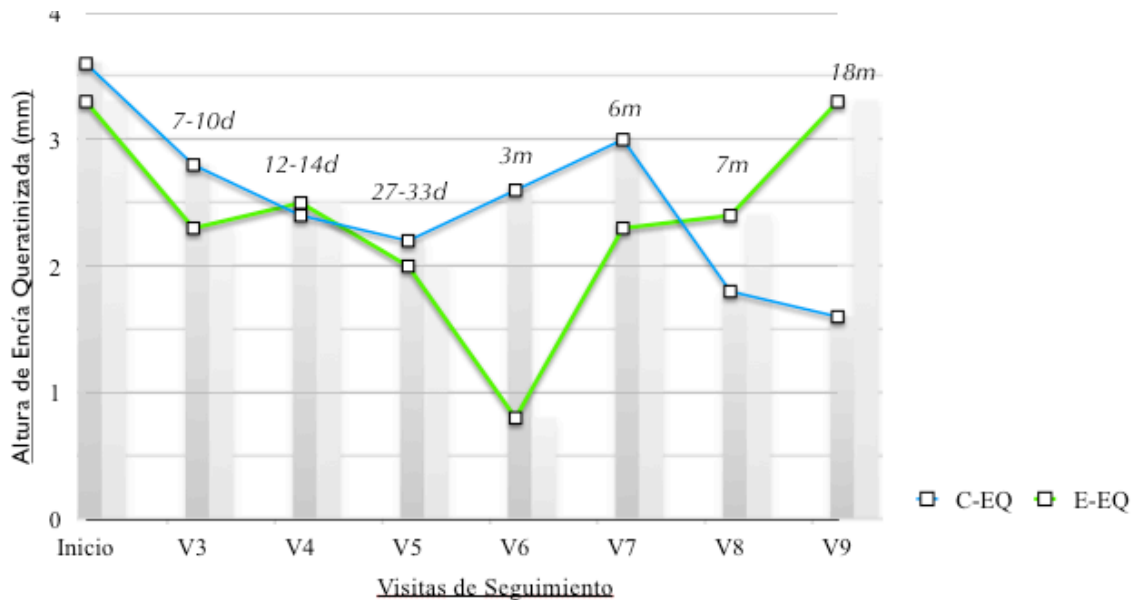


Figura 11. Gráfica de líneas y barras mostrando los cambios de valores medio en altura de la encía queratinizada en el grupo control (C-EQ) y Experimental (E-EQ) a lo largo de estudio. Mediciones en la visita 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9.

CICATRIZACIÓN DE LOS TEJIDOS BLANDOS

• Acontecimientos Adversos:

Durante el periodo de cicatrización, ningún paciente del grupo control tomó medicación concomitante aparte de la profilaxis antibiótica que se dio a todos los pacientes antes de comenzar la cirugía regenerativa. Sin embargo 3/5 sujetos del grupo experimental, tuvieron que tomar analgésicos debido al mal estar general post quirúrgica y molestias en la zona tratada. En dos semanas se remitieron los síntomas. De esos tres sujetos, dos experimentaron un retraso en la cicatrización de tejidos blandos permaneciendo a los 6 meses de seguimiento una dehiscencia de 4mm. De estos dos, uno expulsó la membrana de PEG tras una semana de remoción de sutura. Estos acontecimientos adversos se consideraron previsibles y de carácter leve. Tras 2 semanas de enjuague con un antiséptico, los tejidos blandos cicatrizaron sin secuelas y el sujeto de la membrana expulsada se trató de forma idéntica a las otras

dehiscencias residuales mediante un segundo tratamiento regenerativo en la cirugía de reentrada a 6 meses.

De igual manera ocurrieron acontecimientos adversos de carácter leve en el grupo control en forma de dehiscencias. Estas eran de menor tamaño, siendo un total de 3 dehiscencias, una de 2mm y dos de 3mm de grosor. Tras el tratamiento con antisépticos, todas las localizaciones se recuperaron sin consecuencias. No obstante, la incidencia de dehiscencias de tejidos blandos en este estudio fue significativamente mayor en el grupo test ($p = 0.03$).

RESULTADOS CLÍNICOS DE 1 AÑO DE SEGUIMIENTO TRAS LA CARGA DEL IMPLANTE DEL ESTUDIO

La mayoría de los implantes (7/11) fueron restaurados con coronas individuales sobre implantes, a excepción de dos prótesis parciales fija, una corona provisional, y un pónico donde hubo que realizar una explantación del implante tras el segundo fracaso de tratamiento de regeneración ósea guiada.

Los niveles de higiene oral se mantuvieron por debajo del 25% en ambos grupos, entre 15-20% el grupo control y 13-19% el grupo experimental. La profundidad de sondaje en los implantes de interés. Tampoco mostraron diferencias significativas entre los grupos, con valores entre $2 \pm 0.8\text{mm}$ y $3.6 \pm 1.6\text{mm}$ para el grupo control y experimental respectivamente. Sólo se midió un recesión de 1mm en una localización lingual en un implante perteneciente al grupo control y otra localización también en lingual de 3mm en un implante del grupo experimental que expulsó la membrana PEG de forma temprana.

V. DISCUSIÓN

Nuestros resultados demostraron la capacidad de utilización como membrana de este material sintético de polietilenglicol en el tratamiento de regeneración ósea guiada en dehiscencias alrededor de implantes dentales. Sin embargo, nuestros resultados se consideraron poco prometedores para la esta nueva membrana. Como resultado se consiguió un valor medio de 0.6mm de resolución del defecto y un 16% de relleno óseo. Del mismo modo, los resultados con la membrana estándar, de colágeno, tampoco proporcionaron resultados esperados basándonos en resultados de estudios previos (Hammerle y col 2003, Chiapasco y col 2009). En este estudio el uso de la membrana de colágeno nativo obtuvo 2mm de media de ganancia vertical que en porcentaje de relleno óseo corresponde a un 52%.

Como estudio comparable con la misma metodología, Jung y colaboradores en 2009, obtuvieron con la membrana de polietilenglicol una ganancia del $5.63 \pm 1.84\text{mm}$ y con la membrana estándar un $4.25 \pm 1.16\text{mm}$ que en proporciones de relleno óseo era del 96.4% y del 94.9% respectivamente. Estas discrepancias en resultados podrían deberse a los diferentes profundidades de defecto tratados que en el estudio de Jung eran más profundos inicialmente, especialmente para el grupo experimental. Partieron de valores de $5.95 \pm 1.9\text{mm}$ para el grupo tratado con membrana PEG y $4.5 \pm 1.54\text{mm}$ para el grupo control mientras que en nuestro centro los valores de los defectos tratados eran de $4.2 \pm 1.6\text{mm}$. Esto podría afectar los resultados ya que partiendo de un defecto más profundo, se puede esperar más ganancia en milímetros. Esto podría haber ocurrido, no obstante el porcentaje de relleno presentaba aún en valores por encima del 90% para ambas membranas en el estudio de Jung.

Otro aspecto que ha podido influir en nuestros resultados ha sido la alta incidencia de dehiscencias en el tejido blando durante el periodo de cicatrización. Un 45% de las localizaciones presentaron una dehiscencia en alguna visita de control durante el periodo de cicatrización tras el tratamiento regenerativo. Revisiones sistemáticas señalan esta alta incidencia de dehiscencia de tejidos blandos como algo frecuente en

tratamientos de regeneración ósea guiada (Chiapasco y col. 2009). Las complicaciones en el tejido blando asociadas a la exposición de una membrana en procedimientos de regeneración se publicaron desde el principio de la era de la regenerativa comenzando con las membranas no reabsorbibles como el ePTFE. Para este material se reportaron tasas del 22% de exposición y complicaciones post quirúrgicas mientras que para las membranas reabsorbibles estos valores se han cifrado en un 16% (Zitzmann y col 1997, Moses y col 2005). Con el tiempo se han ido perfeccionando las técnicas utilizando estas membranas consiguiendo reducir estas incidencias (Hammerle y col 2003).

Sin embargo, cuando un nuevo material es estudiado, se han de evaluar las capacidades regenerativas de dicho material así como los acontecimientos adversos que este pueda ocasionar. Un ejemplo encontrado en la literatura es el estudio de Annen y colaboradores 2011 quienes publicaron resultados de una nueva membrana de colágeno manipulado con técnica de entrecruzamiento (cross-link). Este proceso atribuye a las membranas la propiedad de una reabsorción lenta. Los resultados no fueron positivos en términos de relleno óseo con un 44% y un 52% de complicaciones tejidos blandos. Los autores atribuyeron estos resultados al tamaño de muestra que fueron 16 pacientes por lo tanto pocas localizaciones tratadas, la cirugía requería mayor demanda en la técnica quirúrgica requiriendo un completo recubrimiento de la membrana. Existe la posibilidad de que este proceso cross link produjese enzimas liberadas durante la degradación que hayan interferido en la cicatrización mediante una reacción inflamatoria local de los tejidos.

De manera similar, los datos sobre la nueva membrana PEG publicados en el estudio unicéntrico anterior a este ensayo multicéntrico también obtuvo tasas del 31% de complicaciones de tejidos blandos en aquellas zonas tratadas con la membrana PEG mientras que en los sitios tratados con la membrana estándar las complicaciones fueron de un 22% (Jung y col, 2009). Las razones del por qué se produjeron un número mayor de dehiscencias en el grupo experimental no está claro.

Estudios preclínicos en perros han mostrado que las localizaciones tratadas con la membrana PEG en comparación con las zonas tratadas con membrana de colágeno presentaban una mayor reacción de inflamación en los tejidos blandos próximos a la membrana. Un 9% de las localizaciones presentaron dehiscencias de tejido blando pero se resolvieron sin complicaciones. Más estudios sobre los efectos de esta membrana PEG sobre los tejidos son necesarios.

Por último, los cirujanos aun siendo altamente cualificados, se enfrentaron a un nuevo tipo de membrana, una preparación que se convertía gel. Cuando se investigaron las membranas no reabsorbibles ePTFE por primera vez, hubo que aprender la técnica y manejo de las mismas. Tras numerosos ensayos se creó un protocolo quirúrgico para ese tipo de membrana (Hammerle y col 2003). Se puede aplicar esta lógica para esta membrana y que por lo tanto requiera de una curva de aprendizaje y una técnica quirúrgica específica para así mejorar los resultados clínicos.

Por ello, en nuestro centro, 3 periodoncistas que realizaron las intervenciones quirúrgicas definieron algunas consideraciones a tener en cuenta al utilizar esta membrana:

- Seguir con precisión, el protocolo de mezcla y tiempos de aplicación.
- Dar importancia al grosor cuando es aplicado el gel al defecto a tratar. Es preferible un grosor más fino, una distribución homogénea del producto sobre la superficie y los bordes acabados en redondo.
- Si hubiese necesidad de recortar, hacerlo antes de que se solidifique para disminuir dificultades intraoperatorias.
- La localización a tratar debe estar seca para facilitar la aplicación del producto.

- Es de vital importancia el manejo de los tejidos blandos para conseguir un cierre primario y libre de tensiones.

En resumen, la experiencia con este nuevo material no demostró simplificar el tratamiento quirúrgico ni reducir el tiempo de preparación extraoral e intraoral según los cirujanos que manipularon el material durante el estudio a pesar de que estudios previos afirmaban lo contrario (Jung y col. 2009)

- **Limitaciones del estudio:**

Una limitación de este estudio es el tamaño de la muestra con el que se realizaban los análisis. En este trabajo, se analizaron únicamente los 11 pacientes de este centro, Universidad Complutense de Madrid. Para la variable respuesta, se analizaron estos mismos 11 pacientes, pero en los seguimientos sucesivos, únicamente se analizaron los datos de 10 sujetos al excluir un paciente del estudio. Al haber analizado una muestra muy pequeña, cualquier incidencia ha podido afectar los resultados a gran escala. Por ejemplo, los defectos iniciales fueron muy heterogéneas con valores comprendidos entre 3 y 8mm de dehiscencia y tras la realización de cálculos de media cualquier valor obtenido significativo en un defecto, quedaba anulado por el efecto de la regresión a la media. Sin embargo, estos datos son importantes al formar parte del centro de datos de los otros nueve centros que dan un total de 118 pacientes que participaron en el estudio multicéntrico por lo que se esperan resultados más claros en un futuro próximo.

También influyó el tipo de centro donde se realizó el estudio. Resultó complicado para algunos pacientes del estudio por motivos personales, laborales o económico acudir a las visitas de seguimiento establecidos. Era muy importante el compromiso del paciente hacia el estudio, aún más siendo un estudio con un seguimiento de 3 años por lo que el día de reclutamiento era fundamental explicar el nivel y duración de compromiso que se le pretendía exigir al paciente. A su vez había que tener en cuenta un paciente del grupo control que también se estaba tratando en otro

departamento, en este caso fue un tratamiento ortodóntico que atrasó la fecha de restauración de su implante de estudio. Son pequeñas modificaciones de tiempos de evaluación que podían evitarse o no, tratándolos en un centro privado.

Sin embargo, no parece ser de suma importancia, el saber cual es el mejor tipo de membrana para tratar dehiscencias o fenestraciones óseas en implantes. Basándonos en revisiones sistemáticas, conseguir un relleno óseo del 100% es impredecible (Chiapasco y col. 2009) pero independientemente del tipo de membrana utilizado, sea reabsorbible, no reabsorbible, con o sin material de relleno óseo, todos mejorarían la situación inicial y sobretodo en grosor de tejido. Valores entre el 83% y el 89% de relleno y un 63% de los casos un relleno del 100% se han conseguido únicamente empleando una membrana no reabsorbible (ePTFE) o con una membrana reabsorbible con o sin hueso autólogo, con o sin injerto (Jensen y col. 2009).

En resumen, cualquier material puede ser utilizado para obtener resultados en regeneración ósea; lo importante es la ausencia de complicaciones tras realizar este procedimiento que hace que uno tienda a preferir un material versus otro. Mismamente la razón por la que se excluyó un individuo del grupo experimental al séptimo mes era por una complicación durante el periodo de cicatrización de la cirugía de reentrada que consecuentemente produjo una infección y posteriormente una mala recuperación de los tejidos. El paciente no deseaba más cirugías en el futuro y bajo el criterio del operador se decidió explantar el implante y rehabilitar el implante distal con un pónico mesial sobre la zona de estudio. El paciente acudió a las visitas de seguimiento hasta cumplir el año.

La supervivencia del implante tampoco parece estar afectada dependiendo de tipo de material de regeneración que se utilice (Hammerle y col 2002). Estudios a largo plazo (Zitzmann y col 2001 y Jung y col 2012) vieron que la supervivencia del implante se veía más afectada por el tipo de restauración que por el tipo de material usado para la regeneración de la fenestración. Sin embargo, hay que tener en mente, la falta de información de estudios que proporcionan datos reales intraquirúrgicos sobre la

estabilidad en el tiempo de hueso regenerado. Los estudios, a falta de mediciones directas, emplean mediciones indirectas como el sondaje, recesión, radiografías y parámetros clínicos de salud de los tejidos circundantes al implante para determinar el éxito del tratamiento (Jung y col 2012).

En resumen, con este nuevo material se ha demostrado la utilización en regeneración ósea guiada en tratamientos de defectos óseos periimplantarios. Son necesarios más ensayos clínicos aleatorizados y controlados que investiguen su potencial regenerativa y a su vez, un seguimiento a largo plazo de los resultados obtenidos con esta membrana.

VI. CONCLUSIÓN

CONCLUSIÓN

- La membrana reabsorbible de polietilenglico proporcionó menor relleno óseo vertical a la hora de tratar dehiscencias óseas en implantes comparado con la membrana reabsorbible estándar de colágeno.
- Se obtuvieron mayores complicaciones con membrana PEG con respecto a la membrana de estándar. Los acontecimientos adversos se consideraron leves y reversibles.
- La nueva membrana no demostró simplificar el tratamiento quirúrgico ni reducir el tiempo de preparación extraoral e intraoral.
- El material polietilenglicol es un material seguro para tratamientos de regeneración ósea guiada en implantes dentales.
- Para mejores resultados, la utilización de la membrana PEG requiere un curva de aprendizaje.

VII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

Annen, B.M., Ramel, C.F., Hämmerle, C.H., Jung, R.E. (2011) Use of a new cross-linked collagen membrane for the treatment of peri-implant dehiscence defects: a randomised controlled double-blinded clinical trial. *European Journal Oral Implantology*. **4**: 87-100.

Becker, W., Dahlin, C., Becker, B.E. (1994) The use of e-PTFE barrier membranes for bone promotion around titanium implants placed into extraction sockets: A prsopective multicenter study *International Journal Oral Maxillofacial Implants* **9**: 31-40.

Bunyaratavej, P., Wang, H.L. (2001) Collagen membranes: a review. *Journal Periodontology*. **72**: 215-229.

Buser, D., Dula, K., Belser, U., Hirt, H.P., Berthold, H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. (1994) In: Buser D, Dahlin, C., Schenk, R.K, ed. *Guided bone regeneration in implant dentistry*. Chicago: Quintessence Publishing Co., 189-233

Buser, D., Dula, K., Lang, N.P. & Nyman, S. (1996) Long-term stability of osseointegrated implants in bone regenerated with the membrane technique. 5-year results of a prospective study with 12 implants.. *Clinical Oral Implants Research* **7**: 175-183.

Chiapasco, M., Zaniboni, M. Clinical outcomes of GBR procedures to correct peri-implant dehiscences and fenestrations: a systematic review. *Clinical Oral Implant Restoration* **20** (Suppl 4): 113-123.

Dahlin, C., Linde, A., Gottlow, J. & Nyman, S. (1988) Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plastic and Reconstructive Surgery* **81**: 672-676.

BIBLIOGRAFÍA

Dahlin, C., Sennerby, L., Lekholm, U., Lindhe A., Nyman, S. (1989) Generation of new bone around titanium implants using a membrane technique: an experimental study in rabbits. *The International Journal Oral Maxillofacial Implants* **4**: 19-25.

Davarpanah, M., Tecucianu, J.F., Slama, M. & Celletti, R. (1991) Bone regeneration in implantology. The use of gore-tex membranes. *Journal de Parodontologie* **10**: 169-176.

Esposito, M., Grusovin, M.G., Felice, P., Karatzopoulos, G., Worthington, H.V., Coulthard, P. (2009) The efficacy of horizontal and vertical bone augmentation procedures for dental implants - a Cochrane systematic review. *European Journal Oral Implantology*. Autumn; **2** (3):167-84.

Gottlow, J., Nyman, S., Karring, T. & Lindhe, J. (1984) New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology* **11**: 494-503.

Hämmerle, C.H.F., Jung, R. (2003) Bone augmentation by means of barrier membranes. *Periodontol 2000* **33**: 36-53.

Hämmerle, C.H., Jung, R.E. & Feloutzis, A. (2002) A systematic review of the survival of implants in bone sites augmented with barrier membranes (guided bone regeneration) in partially edentulous patients. *Journal of Clinical Periodontology* **29** (Suppl. 3): 226-231. discussion 232-233.

Hämmerle, C.H.F. & Lang, N.P. (2001) Single stage surgery combining transmucosal implant placement with guided bone regeneration and bioresorbable materials. *Clinical Oral Implants Research* **12**: 9-18

Hardwick, R., Hayes, B.K., Flynn, C. (1995) Devices for dentoalveolar regeneration: An up-to-date literature review. *Journal Periodontology* **66**: 387-394

Jensen, S.S., Terheyden, H., (2009) Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *International Journal Oral Maxillofacial Implants* (Suppl) **24**: 218-236

Jung, R.E., Fenner, N., Hämmerle, C.H.F., Zitzmann, N.U. (2012) Long-term outcome of implants placed with guided bone regeneration (GBR) using resorbable and non-resorbable membranes after 12-14 years. *Clinical Oral Implant Restoration* 1-9.

Jung, R.E., Glauser, R., Schärer, P., Hämmerle, C.H.F. & Weber, F.E. (2003) The effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. A randomized, controlled clinical and histomorphometric study. *Clinical Oral Implants Research* **14**: 556-568.

Jung, R.E., Hälg, G.A., Thoma, D.D., Hämmerle, C.H.F. (2009) A randomized, controlled clinical trial to evaluate a new membrane for guided bone regeneration around dental implants. *Clinical Oral Implants Research* **20**:162-168.

Jung, R.E., Lecloux, G., Rompen, E., Ramel, C.F., Buser D., Hämmerle, C.H.F. (2009) A feasibility study evaluating an in situ formed synthetic biodegradable membrane for guided bone regeneration in dogs. *Clinical Oral Implants Research* **20**:151-161.

Jung, R.E., Zwahlen, R., Weber, F.E., Molenberg, A., van Lenthe, G.H & Hämmerle, C.H.F. (2006) Evaluation of an in situ formed synthetic hydrogel as a biodegradable membrane for guided bone regeneration. *Clinical Oral Implants Research* **17**: 426-433.

Kay, S.A., Winser-Lynch, L., Marver, M., Lynch, S.E. (1997) Guided bone regeneration: integration of a resorbable membrane and a bone graft material. *Practical Periodontics & Aesthetic Dentistry* **9** (2): 185-94.

BIBLIOGRAFÍA

Lundgren, D., Sennerby, L., Falk, H., (1994) The use of a new bioresorbable barrier for guided bone regeneration in connection with implant installation. Case reports. *Clinical Oral Implants Restoration* **5**: 177-184

Lutolf, M.P., Weber, F.E., Schmoekel, H.G., Schense, J.C., Kohler, T., Muller, R. & Hubbell, J.A. (2003) Repair of bone defects using synthetic mimetics of collagenous extracellular matrices. *Nature Biotechnology* **21** : 513-518

Matchei, E.E. (2001) The effect of membrane exposure on the outcome of regenerative procedures in humans: a meta-analysis. *Journal of Periodontology* **72**: 512-516.

Mayfield, L., Nobréus, N. & Attström, R. & Linde, A. (1997) Guided bone regeneration in dental implant treatment using a bioabsorbable membrane. *Clinical Oral Implants Research* **8**: 10-17.

Mellonig, J.T., Nevins, M. (1995) Guided bone regeneration of bone defects associated with implants: An evidence-based outcome assessment. *International Journal Periodontics Restorative Dentistry* **15**: 168-185

Mettler, L., Audebert, A., Lechmann-Willenbrock, E., Schive, K. & Jacobs, V.R. (2003) Prospective clinical trial of SprayGel as a barrier to adhesion formation: an interim analysis. *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* **10**: 339-344.

Moses, O., Pitaru, S., Artzi, Z. & Nemcovsky, C.E. (2005) Healing of dehiscence-type defects in implants placed together with different barrier membranes: a comparative clinical study. *Clinical Oral Implants research* **16**: 210-219.

BIBLIOGRAFÍA

Murphy, K.G. (1995) Incidence of characterization and effect of postoperative surgical complications using Gore-Tex periodontal material. Part I. Incidence and character of complications *International Journal Periodontics Restorative Dentistry* **15**: 363-375.

Nevins, M., Mellonig, J.T. Enhancement of the damaged edentulous ridge to receive dental implants: a combination of allograft and the GORE-TEX membrane. (1992) *International Journal Periodontics Restorative Dentistry* **12** (2): 96-111.

Nyman, S.R. & Lang, N.P. (1994) Guided tissue regeneration and dental implants. *Periodontology 2000* **4**:109-118.

Ramel, C.F., Wismeijer, D.A., Hämmerle, C.H., Jung, R.E. (2012) A randomized, controlled clinical evaluation of a synthetic gel membrane for guided bone regeneration around dental implants: clinical and radiologic 1- and 3-year results. *International Journal Oral Maxillofacial Implants*. Mar-Apr; **27** (2): 435-41.

Schwartzmann, M. (2000) Use of collagen membranes for guided bone regeneration: a review. *Implant Dentistry* **9**: 63-66.

Simion, M., Baldoni, M., Rossi, P. & Zaffe, D. (1994) A comparative study of the effectiveness of e-ptfe membranes with and without early exposure during the healing period. *The international of Periodontics & Restorative Dentistry* **14**: 166-180.

Simion, M., Misitano, U., Gionso, L., Salvato, A. (1997) Treatment of dehiscences and fenestrations around dental implants using resorbable and non resorbable membranes associated with bone autografts: a comparative study. *International Journal Oral Maxillofacial Implants* **12**: 159-167.

BIBLIOGRAFÍA

Strietzel, F.P., Khongkhunthian, P., Khattiya, R., Patchanee, P., Reichart, P.A (2006) Healing pattern of bone defects covered by different membrane types - a histologic study in the porcine mandible. *Journal of Biomedical materials research* **78** (1): 35-46.

von Arx, T., Cochran, D.L., Hermann, J.S., Schenk, R.K., Buser, D. (2001) Lateral ridge augmentation using different bone fillers and barrier membrane application. A histologic and histomorphometric pilot study in the canine mandible. *Clinical oral Implants Restoration* **12** (3): 260-269

Wechsler, S., Raeber, G., Fehr, D., Molenberg, A., Schense, J.C. & Weber, F.E. (2008) A novel, tissue occlusive poly (ethylene glycol) hydrogel material. *Journal of Biomedical Materials Research: Part A* **85**: 285-292.

Zitzmann, N.U., Naef, R., Schärer, P., Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss or guided bone regeneration. (1997) *International Journal Oral Maxillofacial Implants* **12**: 844-852.

Zitzmann, N.U., Schärer, P. & Marinello, C.P. (2001) Long-term results of implants treated with guided bone regeneration: a 5 - year prospective study. *International Journal of oral & maxillofacial Implants* **16**: 355-366

